



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **MANIFESTAÇÕES ORAIS EM DOENTES COM TERAPÊUTICA DE ANTIDEPRESSIVOS**

Trabalho submetido por

**Fernando Vittorazzi Alegre**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho Orientado por

**Professor Doutor Cunha Monteiro**

**Setembro de 2014**



*Aos meus pais, esposa  
e  
filhos*

## AGRADECIMENTOS

Ao longo da realização deste trabalho algumas foram as dificuldades com que me deparei para o prosseguir, que sem a ajuda e colaboração, indispensável, de algumas pessoas teria sido muito mais difícil concluí-lo. Deste modo, agradeço, de forma particular, expressando imensa gratidão e reconhecimento:

à minha família, particularmente, à minha esposa e meus filhos pela sua constante dádiva de carinho e compreensão, mesmo nos momentos mais difíceis;

ao meu pai “em memória” e a minha mãe, por todo o esforço, investimento e dedicação para minha formação profissional;

ao *Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz* e a todos os *Professores*, colegas e funcionários, que contribuíram de alguma forma para a minha formação académica e pessoal;

ao *Professor Doutor Cunha Monteiro*, orientador deste trabalho, por toda a disponibilidade, orientação e ajuda que me dedicou ao longo da sua elaboração;

ao *Professor Doutor Paulo Maurício*, Coordenador do Curso de Medicina Dentária, toda a disponibilidade e ajuda ao longo deste meu percurso académico;

ao *Professor Doutor José João Baltazar Mendes*, Director Clínico da Clínica Universitária Egas Moniz, todo o conhecimento que me transmitiu e motivação para alcançar este objectivo;

a todos os meus amigos pelo seu inesgotável apoio, confiança e entusiasmo.

Muito Obrigado.

## RESUMO

A saúde oral encontra-se associada não só a contextos demográficos e sócio-económicos, mas também a contextos psicológicos *versus* comportamentais. Além da importância da existência de uma assistência regular na saúde oral, assim como a sua acessibilidade a toda a população, é de suma importância a realização de consultas de rotina de forma a prevenir, ou diagnosticar, precocemente, patologias orais. É necessária a existência de uma educação ao nível das populações, que assente nos hábitos de higiene oral e no recurso a consultas de rotina, abrangendo todas as faixas etárias e níveis socio-económicos e regiões geográficas.

Além dos factores socio-económicos e demográficos, existem outros que podem contribuir para o desenvolvimento de patologias do foro oral através de efeitos, ou reacções adversas associadas ao consumo continuado de algumas classes de fármacos, que afectam a saúde oral do doente e que podem atingir uma percentagem significativa da população. Não se pode deixar de referir que o consumo de fármacos antidepressivos, que prevê terapêuticas de longo prazo, produz efeitos na correcta funcionalidade da homeostasia da cavidade oral, comprometendo as glândulas salivares e a secreção de saliva, a qual tem um papel preponderante e fulcral numa cavidade oral saudável. Patologias como a xerostomia, alteração da flora bacteriana oral encontram-se intimamente associadas aos efeitos adversos dos antidepressivos. O médico dentista usufrui de uma posição privilegiada, capaz de detectar possíveis patologias associadas ao consumo destes fármacos, podendo contribuir para a prevenção, terapêutica e profilaxia destas doenças, assim como contribuir de forma indelével para a educação e bem estar da população em geral.

**Palavras chave:** antidepressivos, cavidade oral, higiene, xerostomia.

## ABSTRACT

The oral health is related not only with demographic and socio-economic contexts, but also with the psychological *versus* behavioral contexts.

Besides the importance of regular oral health care and as well as its accessibility to the entire population, it is very important regular dental visits, in order to acknowledge early diagnosis or avoid/prevent oral diseases.

It is necessary the improvement of the knowledge among the population which is based in oral hygiene behaviors and regular dental visits comprising all age groups, socio-economic levels and geographic regions.

Beyond socio-economic and demographics factors, there are others that could contribute for the development of oral diseases, by means of adverse effects of some continued medication like some groups of drugs, that affect the oral health and could reach a significant percentage of population.

Therefore, we can't avoid mentioning that the antidepressant use, providing long-term therapeutic, affects the functionality of homeostasis of the oral cavity, affecting the salivary glands and saliva secretion, which has an important and central role in a healthy oral cavity.

The xerostomia and the change in the oral bacterial flora are closely related to the adverse effects of antidepressants. The dentist has a privileged position able to detect possible pathologies associated with the consumption of these drugs and it may contribute to the prevention, treatment and prophylaxis of these diseases; furthermore, the role of the dentist has been giving a contribute, indelibly, to the education and welfare of the general population

**Key-words:** antidepressants, oral cavity, hygiene, xerostomia.

# ÍNDICE GERAL

## 1. INTRODUÇÃO

1.1. Saúde oral.....	12
1.2. Patologias orais.....	15
1.3. Doenças ocupacionais e fármacos que podem ser causa de doenças orais.....	19
1.3.1. Antidepressivos.....	20

## 2. DESENVOLVIMENTO

2.1.MECANISMO DE ACÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS E EFEITOS COLATERAIS	
2.1.1. Tricíclicos.....	23
2.1.2. Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO).....	25
2.1.3. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS).....	27
2.1.4. Inibidores selectivos de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN).....	29
2.1.5. Inibidores de recaptura de serotonina e antagonista $\alpha$ -2 (IRSA).....	30
2.1.6. Inibidor selectivo de recaptção de norepinefrina (ISRN).....	31
2.1.7. Inibidor seletivo de recaptura de dopamina (ISRD).....	32
2.1.8. Noradrenérgico e específico serotoninérgico (ANES).....	33
2.1.9. Agonistas dos receptores da melatonina.....	33
2.1.10. Lítio.....	35
2.2. MANIFESTAÇÕES ORAIS EM DOENTES COM TERAPÊUTICA DE ANTIDEPRESSIVOS	
2.2.1. Xerostomia.....	38
2.2.1.1. Diagnóstico da xerostomia.....	38
2.2.1.2. Outros factores que podem contribuir para o desenvolvimento da xerostomia.....	41
2.2.1.3. Medidas primárias no tratamento da xerostomia.....	43
2.2.1.4. Tratamento de doentes poli-medicados.....	44
2.2.1.5. Tratamento de doentes sujeitos a radioterapia.....	44
2.2.1.6. Tratamento de doentes com síndrome de Sjögren.....	45
2.2.2 Síndrome do ardor bucal.....	46

## ÍNDICE GERAL

<b>3. CONCLUSÕES .....</b>	<b>50</b>
<b>4. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>53</b>



## ÍNDICE DE FÍGURAS

### 2.2 MANIFESTAÇÕES ORAIS EM DOENTES COM TERAPÊUTICA DE ANTIDEPRESSIVOS

2.2.1.1. Diagnóstico de xerostomia.....37

**Fig.1.** Apresentação clínica: paciente em estado de coma apresenta secura extrema da mucosa do lábio.....38

**Fig. 2.** Apresentação clínica: paciente tratado com medicação apresenta mucosa oral seca.....39

**Fig. 3.** Apresentação clínica: Um paciente tratado com medicação apresenta a língua com papilas atrofiadas e fissuras profundas.....39

2.2.2. Síndrome do ardor bucal.....45

**Fig. 4.** Fluxograma de diagnóstico para Síndrome de Ardor Bucal.....47

## ÍNDICE DE TABELAS

### 2.2. MANIFESTAÇÕES ORAIS EM DOENTES COM TERAPÊUTICA DE ANTIDEPRESSIVOS

2.2.2. Síndrome do ardor bucal.....45

**Tabela 1.** Etiologia do Síndrome do Ardor Bucal.....46

## **1. INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Saúde Oral

Na actual definição de saúde, reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que considera a saúde um completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade, estão implícitos múltiplos factores que se interligam e que influenciam a saúde do homem. Nesta perspectiva, a saúde é entendida como o pleno desenvolvimento das potencialidades físicas, mentais e sociais do homem, tendo em conta, como principais factores, a carga genética e a procura permanente de equilíbrio com o ambiente (Martins, 2005).

Segundo a OMS, a saúde oral consiste em estar livre de dor crónica oro-facial, cancro oral ou orofaríngeo, úlceras orais, malformações congénitas, doença gengival, cáries e perdas de dentes e outras doenças e distúrbios que afectam a cavidade oral (OMS, 2006).

Mais do que prevenir a doença, é de suma importância promover a saúde. Esta ideia começou a ser equacionada com a Declaração de Alma-Ata, observando-se o seu desenvolvimento na Carta de Ottawa em 1986 para a Promoção da Saúde. Este documento constituiu uma fonte de inspiração e orientação para posteriores acções, que viriam a ocorrer neste âmbito. Mais do que uma actividade, a promoção da saúde está inserida numa estratégia global de protecção à saúde, que visa o desenvolvimento da saúde nos vários sectores: saúde ocupacional, ambiental, alimentar e oral, entre outros. É a partir deste conceito que a promoção da saúde começou, teoricamente, a ser equacionada, debatida e verdadeiramente valorizada (Rosselot, 1997; Martins, 2005).

As doenças orais constituem, devido à sua elevada prevalência, um dos principais problemas de saúde da população infantil e juvenil. No entanto, quando a cárie e as doenças periodontais forem, adequadamente, prevenidas e precocemente tratadas, haverá largos benefícios em termos de custos económicos e benefícios em saúde relevantes (Martins, 2005).

A OMS aponta metas para a saúde oral até 2020, que exigem um reforço de medidas preventivas, relativamente a patologias orais, exigindo um maior envolvimento dos profissionais de saúde e de educação incluindo dos serviços públicos e privados (OMS, 2007). Em Portugal o Programa Nacional de Saúde Oral desenvolve uma estratégia global de intervenção, assente na promoção da saúde, prevenção e tratamento das doenças orais (Despacho nº153/2005- 2ªSérie, Diário da República, nº3). Portugal encontra-se entre os países da União Europeia mais mal classificados quanto à implementação de políticas de acesso a cuidados de saúde, quer de prevenção, quer de tratamento (OMS, 2007). O programa nacional de promoção da saúde oral tem como objectivos: a melhoria dos conhecimentos e comportamentos sobre alimentação e higiene oral; a diminuição da incidência e prevalência de cárie dentária; o aumento da percentagem de crianças livres de cárie; a criação de uma base de dados nacional referente à saúde oral e prestação de cuidados de saúde oral em crianças com necessidades de saúde especiais, assim como de grupos economicamente desfavorecidos e socialmente excluídos, que frequentam a escola do ensino regular ou outras instituições (DGS; 2006).

Para além da repercussão directa na qualidade de vida da população, esta realidade tem consequências consideráveis para o país, originando não só elevados custos no tratamento de situações relacionadas com a falta de prevenção nesta área, como ainda contribui para o aumento do grau de perigosidade de patologias que têm origem, ou são agravadas por baixos níveis de higiene oral, algumas até de foro cardíaco. Por outro lado, a prevalência de doença oral – a que se associam dor, alterações na mastigação e fonética – origina uma considerável taxa de absentismo laboral, comprometimento da concentração e capacidade de aprendizagem dos estudantes, ou alterações ao nível da sociabilização (Projecto-Lei N.86/x, 2005; DGS, 2008).

Em Portugal a saúde oral encontra-se contemplada nos programas de cuidados de saúde primários, mas na sua maioria está, intimamente, relacionada com o desenvolvimento do sector privado, onde se encontram 98% dos especialistas em exclusividade, não sendo acessível a cerca de 60% da população por razões económicas, o que constitui por si só uma inacessibilidade a esses cuidados de saúde oral (Almeida *et al.*, 2003).

Neste momento em Portugal existem quatro classes de profissionais que cuidam da saúde oral da população (Projecto-Lei N.86/x, 2005).

Os estomatologistas que são a classe mais antiga e que se encontra integrada no SNS, no entanto segundo as directivas europeias, esta classe tenderá a desaparecer. Os médicos dentistas na sua maioria, exercem, exclusivamente, clínica privada. Segundo os dados divulgados pela Ordem dos Médicos Dentistas (OMD), referentes a 2008, revelam que existem em Portugal 5327 médicos dentistas, com uma razão população/médico de 1942/1, sendo considerada a sexta melhor da Europa. Embora existam médicos dentistas integrados nos serviços do SNS, estes carecem de uma definição clara quanto à sua condição contractual, outros há que colaboram com o SNS através de prestação de serviços contratualizados. Os odontologistas, outra classe de profissionais com um enquadramento muito específico devido à limitação de actos, terá, de igual modo, tendência a desaparecer. Os higienistas orais encontram-se incluídos nesta classificação, mas as suas competências encontram-se alocadas à área preventiva e não na curativa, estando integrados no SNS como técnicos de diagnóstico e terapêutica, e presentes em muitas Unidades de Saúde Familiar (USF) (Projecto-Lei N.86/x, 2005; Almeida *et al.*, 2003).

Segundo um inquérito da Ordem dos Médicos Dentistas que abrangeu todos os hospitais públicos e centros de saúde do país, cerca de 70% dos hospitais não possuem serviço de saúde oral, e o mesmo sucede em 90% dos centros de saúde. Unicamente 23 hospitais afirmam ter “dentista”, e apenas 12 hospitais possuem dentistas nos serviços de urgência, que na realidade são médicos estomatologistas, sabendo-se que apenas existem 400 estomatologistas em Portugal, tal constatação torna-se, deveras, preocupante (OMD, 2005).

Segundo o mesmo estudo, 54 dos hospitais que não têm dentistas, reencaminham os utentes para a medicina privada. Dos 332 centros de saúde abrangidos pelo inquérito, apenas 33 têm médicos dentistas e muitos destes destinam-se apenas a crianças em idade escolar, com longas listas de espera e apenas em alguns distritos do país (OMD, 2005).

Em Portugal, vários investigadores e instituições científicas têm realizado e publicado estudos de prevalência das doenças orais, verificando-se uma redução significativa da cárie dentária nos locais onde os programas foram implementados e desenvolvidos de forma continuada (Calado *et al.*, 1989; Capelas, 1994; Almeida, 1997).

## 1.2. Patologias Orais

O revestimento de uma boca sã (mucosa oral) apresenta cor avermelhada e as gengivas, que se ajustam firmemente aos dentes, são de cor mais pálida. O céu da boca (palato) divide-se em dois: o palato duro, que tem cristas e está situado na parte anterior, e o palato mole, que é liso e está situado na parte posterior. Um bordo húmido-seco delimita, claramente, a superfície externa e interna dos lábios: a externa é uma camada de pele e a interna uma membrana mucosa. A superfície da língua é revestida por pequenas proeminências cónicas designadas de papilas gustativas (Manual da Merck, 2011).

A boca pode ser afectada por doenças localizadas (que só afectam uma zona específica do organismo). É o caso de algumas infecções e feridas. Também as doenças sistémicas (que afectam o organismo em geral) podem causar alterações na boca. É o caso da diabetes, SIDA e leucemia, entre outras. Dado que as primeiras manifestações destas doenças aparecem por vezes apresentam-se na cavidade oral, o médico dentista pode detectar estas patologias precocemente. Entre elas podem inunciar-se:

- ✓ Aftas - pequenas ulcerações dolorosas na mucosa oral;
- ✓ Estomatite herpética primária (herpes oral primário) - infecção primária originada pelo vírus do herpes simples;
- ✓ Herpes labial recidivante (herpes secundário) - reactivação local do vírus que produz uma úlcera nos lábios;
- ✓ Tumores - Vários tipos de quistos podem também desenvolver-se nessa zona, sendo, às vezes, necessária a sua extracção cirúrgica;
- ✓ Halitose - A causa mais comum encontra-se associada à combinação de resíduos alimentares, alojados entre os dentes, e a escassa higiene oral, o que origina e promove perturbações e infecção das gengivas. No entanto pode ser um sintoma

secundário de insuficiência hepática, ou renal, de diabetes grave e não controlada, ou de abscesso pulmonar (Manual da Merck, 2011).

No entanto existem outras patologias do foro não oral, mas que neste são expressos os seus sintomas e em que mais uma vez o medico dentista devido à sua posição privilegiada pode detectá-los em primeiro lugar, o que permitirá encaminhar o doente para um médico da especialidade. São exemplos:

- ✓ Síndrome de Behçet - feridas na boca, que podem evoluir para feridas nos olhos e genitais;
- ✓ Sífilis – pode-se manifestar como uma ulceração branca e indolor na boca ou nos lábios. Um sintoma posterior da sífilis não tratada é uma mancha branca no lábio ou, com mais frequência, na placa mucosa, que pode aparecer entre 1 e 4 meses mais tarde. Ambas as formas, tanto a ulceração como a placa mucosa, são formas, altamente, contagiosas da doença.
- ✓ Pênfigo - grandes vesículas cheias de líquido em qualquer zona da boca;
- ✓ Angina de Ludwig - edema intenso, que pode levar à obstrução das vias respiratórias e que pode ter como causa uma cárie;
- ✓ Sialometaplasia necrosante - colapso repentino da superfície do palato, que cria uma ferida aberta ao fim de um, ou dois dias. É indolor, no entanto, às vezes, a lesão é extensa. Encontra-se, frequentemente, associada a feridas na cavidade oral, como por exemplo, em consequência de uma extracção dentária;
- ✓ Tumores - Vários tipos de quistos podem também desenvolver-se nessa zona, sendo, às vezes, necessária a sua remoção/extracção cirúrgica;



- ✓ Halitose- A causa real mais comum é a combinação de resíduos alimentares alojados entre os dentes e a escassa higiene oral, o que origina perturbações e infecção das gengivas. No entanto pode ser um sintoma secundário de insuficiência hepática, ou renal, de diabetes grave e não controlada, ou de um abcesso do pulmão.
- ✓ Anemia - o revestimento da boca empalidece e perde a sua cor rosada saudável;
- ✓ Sarampo – surgimento de manchas na superfície interna das bochechas em frente dos molares, semelhantes a grãos minúsculos de areia branca, rodeados de uma auréola vermelha (manchas de Koplik);
- ✓ Mononucleose infecciosa – caracteriza-se pelo surgimento de manchas vermelhas no palato;
- ✓ SIDA – podem ocorrer placas purpúreas no palato causadas pelo sarcoma de Kaposi.

Para além das patologias já descritas são de referir as doenças das glândulas salivares. A Inflamação e infecção das glândulas salivares pode levar à produção insuficiente de saliva, que oferece protecção natural contra a cárie dentária. A boca seca pode ocorrer devido à pouca ingestão de líquidos, respiração oral, idade, medicação, entre outros. O canal da saída de uma glândula salivar pode obstruir-se devido à acumulação de cálcio, formando um cálculo. Uma obstrução deste tipo faz com que a saliva deixe de ser secretada, causando a inflamação da glândula. Também a presença de bactérias patogénicas, podem bloquear o canal devido a provocarem infecção (Manual da Merck, 2011).

Uma ferida no lábio inferior devido a uma mordedura, por exemplo, pode afectar uma glândula salivar obstruindo-a, em consequência, a glândula pode formar uma tumefacção pequena e mole de cor azulada, que tende a desaparecer, espontâneamente, ao fim de algumas semanas. A inflamação das principais glândulas salivares pode ser consequência de certas doenças como papeira, infecções bacterianas e de outras.

Também a inflamação dessas glândulas pode ser consequência de neoplasias (Manual da Merck, 2011).

Dentro das doenças das glândulas salivares são de salientar:

- ✓ Síndrome de Sjögren – é uma patologia auto-imune, que afecta a funcionalidade das glândulas exócrinas;
- ✓ Síndrome da boca escaldada – também designado de síndrome da boca escaldada caracteriza-se por ser uma doença de etiologia desconhecida e multifactorial, que se caracteriza pela sensação de queimadura dolorosa na cavidade oral. Os pacientes queixam-se de uma sensação persistente de queimadura, no entanto o diagnóstico torna-se difícil devido a não serem detectadas anomalias na mucosa e nos resultados laboratoriais. Apesar de relativamente comum, ainda pouco se sabe sobre a sua etiologia e fisiopatologia.
- ✓ Xerostomia – no âmbito desta patologia deve distinguir-se entre xerostomia simples, sensação de boca seca com marcada diminuição do fluxo salivar em repouso (FSR), e hipossalialia, em que há diminuição simultânea do fluxo salivar estimulado (FSE), que ocorre durante as refeições, e surge quando há lesão dos ácinos glandulares. Entre as causas de xerostomia não se inclui o envelhecimento, mas sim o uso continuado de determinadas medicações, a irradiação terapêutica da cabeça e pescoço e síndrome de Sjögren. Em seguida, insiste-se na semiologia objectiva a pesquisar nos doentes que se queixam de boca seca. Finalmente, estipulam-se as medidas terapêuticas indicadas, quer de natureza geral e que são suficientes nos casos benignos de xerostomia, quer em casos mais graves prescrevendo-se o uso de salivas artificiais. Analisa-se ainda o consumo de medicação que pode contribuir para o desenvolvimento de xerostomia como fármacos anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, anti-hipertensores e sobretudo os diuréticos, estes últimos são responsáveis pela baixa do FSE. Nos casos de radiação devem utilizar-se placas protectoras das glândulas e citoprotectores como a amifostina, durante a irradiação, e a pilocarpina depois da mesma. Finalmente na síndrome de Sjögren, recomenda-se o uso reforçado das medidas gerais, referidas anteriormente e também sialogogos selectivos, tais como a pilocarpina e a cevimalina (Coimbra, 2009).

Para além das patologias referidas e suas causas primárias, existem causas secundárias para o desenvolvimento de doenças orais como é o caso de efeitos secundários/adversos de alguns fármacos como os antidepressivos tricíclicos, anti-arrítmicos, entre outros.

### **1.3. Doenças ocupacionais e fármacos podem ser causa de doenças orais**

As doenças orais decorrentes do ambiente laboral podem manifestar-se através de lesões, que se traduzem em função de uma doença sistémica, ou causadas, directamente, por agentes ambientais (Silva & Martins, 2009). Estas lesões podem ser de etiologia mecânica, física, química, biológica, ergonómica e psicossocial. De acordo com o tipo de causa lesional, podem ocorrer colorações, erosões, ou traumas de diferentes intensidades (De Carli *et al.*, 2012).

As radiações UV são responsáveis pelo aparecimento de carcinomas no lábio, já a exposição aos raios X podem originar gengivites, periodontopatias, xerostomia, osteoesclerose, cárie e osteoradiomielites (Peres *et al.*, 2006).

Também factores químicos podem ter forte influência no desenvolvimento de doenças orais através da inalação de ácidos fortes, ou bases fortes, sais orgânicos e inorgânicos que atingem as estruturas orais por inalação e ingestão (Garrafa, 1986). Alguns destes produtos químicos alteram o fluxo salivar e a composição da saliva, quando inalados, ou absorvidos em doses elevadas e, conseqüentemente, levam ao aumento de cáries e doenças periodontais (Peres *et al.*, 2006). A exposição a estas substâncias químicas também pode contribuir para o surgimento de neoplasias da cavidade oral e da orofaringe, de que são exemplo o formaldeído, os herbicidas derivados dos fenóis e dioxinas (Pizzatto *et al.*, 2006).

Medidas de higiene, como escovar os dentes diversas vezes por dia, bochechos com substâncias alcalinas, ou antissépticas e exames periódicos da cavidade oral podem prevenir estas patologias (Andreotti *et al.*, 2006).

Para além das doenças ocupacionais também alguns fármacos como antidepressivos, anticolinérgicos, anti-hipertensores e diuréticos encontram-se associados a patologias orais, nomeadamente devido à hipossalivação provocada por estes agentes (Moreno *et al.*, 1999).

### **2.2.1. Antidepressivos**

Os antidepressivos actuam no Sistema Nervoso Central (SNS), alterando comportamentos, humor e estados cognitivos podendo levar à dependência. Tem-se observado, nas últimas décadas, um consumo crescente destes fármacos, associado ao aumento do diagnóstico de distúrbios psiquiátricos, ou neurológicos na população (Rodrigues, 2006).

No final da década de 50 foram descobertos os fármacos antidepressivos, o que permitiu um grande avanço na prática clínica no âmbito de algumas patologias comportamentais e nos seus mecanismos subjacentes (Paykel, 1992; Stahl, 1997).

Depois da ansiedade, a depressão é a perturbação psiquiátrica mais frequente. Estimando-se que cerca de 10 % das pessoas que consultam um médico pensando que têm um problema físico, sofrem na realidade de depressão (Moreno *et al.*, 1999.)

Até aos anos 80 existiam duas classe de antidepressivos: antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoamino-oxidase não selectivos (IMAO). No entanto, devido à sua inespecificidade farmacológica, apresentavam efeitos colaterais indesejáveis e em caso de sobredosagem eram letais (Kessel & Simpson, 1995). Mas entretanto foram descobertas novas moléculas com maior selectividade farmacológica e, conseqüentemente, com menos efeitos colaterais (Stahl, 1997), como os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) e psicoestimulantes (Stahl, 1997).

Os antidepressivos podem ser classificados quanto à sua estrutura química, ou actividade farmacológica, sendo esta última a mais utilizada. Estes fármacos produzem o aumento da concentração de neurotransmissores na fenda sináptica, através do bloqueio de recaptura neuronal, ou actuação em autoreceptores pré-sinápticos (Moreno *et al.*, 1999).

Os antidepressivos não influenciam de forma acentuada o organismo normal no seu estado basal, corrigindo apenas condições anómalas. Em indivíduos normais não provocam efeitos estimulantes, ou euforizantes como as anfetaminas (Moreno & Moreno, 1993). Este fármacos são utilizados numa larga variedade de distúrbios como depressão, insónia, ansiedade, estados de pânico, doença bipolar, artrite reumatóide,

desordens alimentares, fibromialgia, enxaqueca, neuralgia trigeminal (Keene *et al.*, 2003).

No capítulo 2 serão analisados os mecanismos de acção e as reacções adversas dos fármacos designados de antidepressivos.

## **2. DESENVOLVIMENTO**

## 2.1 MECANISMO DE ACÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS E EFEITOS COLATERAIS

Nesta parte do trabalho proceder-se-á a uma análise dos mecanismos de acção e reacções adversas dos fármacos designados de antidepressivos, de forma a elucidar qual o possível impacto na saúde oral.

Os fármacos designados de psicotrópicos actuam no sistema nervoso central produzindo alterações no comportamento, humor, cognição e podem, em alguns casos, levar à dependência. Pacientes sujeitos a tratamentos prolongados com estes agentes podem desenvolver patologias orais (Ameida *et al.*, 2012).

O mecanismo de acção dos fármacos antidepressores é complexo e envolve uma resposta demorada (cerca de 4 a 6 semanas) de adaptação dos receptores das aminas biogénicas. Não se pode esquecer, que, muitas vezes, o insucesso com os antidepressivos, nomeadamente, os derivados tricíclicos deve-se não só à dosagem inadequada, como ao desejo de obtenção de rapidez nos resultados (<http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paiid=33>).

### 2.1.1. Tricíclicos

#### Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação comum aos antidepressivos tricíclicos em nível pré-sináptico é o bloqueio de recaptação de monoaminas como a norepinefrina e serotonina e em menor concentração a dopamina. As aminas terciárias inibem em primeiro lugar a recaptação de serotonina e em segundo a da norepinefrina. Não existem diferenças significativas quanto à seletividade do bloqueio de recaptação pré-sináptica. Já a atividade pós-sináptica varia de acordo com o sistema neurotransmissor envolvido e, geralmente, é responsável pelos efeitos colaterais. Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam os receptores colinérgicos, histaminérgicos de tipo 1,  $\alpha$ -2 e  $\beta$ -adrenérgicos, serotoninérgicos e mais, raramente, os dopaminérgicos (Stahl, 1997). Os

antidepressivos tricíclicos promovem o aumento da eficiência da transmissão monoaminérgica, envolvendo os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico através do aumento na concentração sináptica de norepinefrina e serotonina por bloqueio da sua recaptação (Kessel JB , Simpson GM, 1995).

O efeito analgésico desta classe de fármacos pode ser devido a mudanças na concentração central de monoaminas, particularmente, serotonina, além do efeito direto, ou indireto destes nos sistemas opióides endógenos. Na úlcera péptica, os antidepressivos tricíclicos são eficazes na melhoria da dor e ajudam na cicatrização completa, pela sua capacidade de bloquear os receptores H2 nas células parietais e pelo efeito sedativo e anticolinérgico. Actuam, positivamente, na bulimia nervosa, no entanto parece não haver relação com a melhoria do estado depressivo. O mecanismo de ação envolvido na incontinência urinária pode incluir atividade anticolinérgica, por estimulação direta  $\beta$ -adrenérgica e atividade agonista  $\alpha$ -adrenérgica, resultando no aumento do tónus esfinteriano (USP-DI, 1999).

Outras acções dos antidepressivos tricíclicos incluem efeito anticolinérgico periférico e central devido à elevada afinidade de ligação aos receptores muscarínicos; efeito sedativo pela forte afinidade de ligação aos receptores histaminérgicos H1 e hipotensão ortostática devida ao bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico. Além desta aplicabilidade, os antidepressivos tricíclicos são agentes antiarrítmicos que, como a quinidina, em doses terapêuticas diminuem, moderadamente, a condução intraventricular e em doses elevadas podem causar arritmias ventriculares (USP-DI, 1999).

#### Efeitos adversos:

*Anticolinérgicos:* os efeitos adversos associados ao bloqueio muscarínico, são os mais frequentes e a sua intensidade declina com o passar do tempo, ou redução da dose do fármaco. Estes efeitos traduzem-se em boca seca (recomenda-se estimular higiene bucal frequente), visão turva (por dificuldade de acomodação visual), obstipação (em idosos há risco de íleo paralítico) e retenção urinária.

*Cardiovasculares:* observa-se o aumento da frequência cardíaca, achatamento da onda T, raramente prolongamento do intervalo PR e aumento do complexo QRS, dose-dependentes e observados em concentrações plasmáticas acima dos níveis terapêuticos;



hipotensão postural (idosos devem ser orientados e monitorizados pelos riscos de quedas e nestes casos a nortriptilina estaria mais indicada) (Moreno, 1992).

*Neurológicos:* verifica-se tremores de mãos, sedação (principalmente amitriptilina e maprotilina), latência para a memória, mioclonias, parestesias, dificuldade para encontrar palavras e gaguez, agitação e hiperestimulação paradoxal. Estados de confusão podem ocorrer em idosos, raramente observam-se convulsões, normalmente associadas a doses elevadas, ou aumento rápido das mesmas (principalmente com maprotilina e clomipramina), movimentos coreoatetóides e acatisia. Os pacientes devem ser alertados para não operarem máquinas perigosas, dirigir veículos e evitar o consumo de álcool.

*Metabólicos e endócrinos:* aumento da secreção de prolactina, no entanto galactorréia e amenorréia secundária são raras. Outro efeito raro é a hiponatremia de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética, este efeito foi descrito com amitriptilina e clomipramina.

*Reações cutâneas:* exantemas, urticária, eritema multiforme, dermatite esfoliativa e fotossensibilidade

*Gastrointestinais:* raramente ocorrem alterações de função hepática.

*Contra-indicações:* os antidepressivos tricíclicos estão contra indicados no glaucoma de ângulo fechado. Efeitos na condução cardíaca normalmente não apresentam significado clínico, mas estes fármacos são contra indicados em bloqueios de ramo esquerdo, bloqueio AV total, alterações na condução intracardíaca e enfarto agudo do miocárdio.

### **2.1.2. Inibidores da Mono-aminooxidase (IMAO)**

#### Mecanismo de ação:

Os inibidores da MAO reservam-se, para os casos que não respondem satisfatoriamente aos derivados tricíclicos. Os inibidores clássicos da MAO, não selectivos, (por ex.

*fenelzina*, *tranilcipromina*) têm tendência para originar interações com outros fármacos, ou com alimentos que contêm amins e podem, ainda, lesar o parênquima hepático, pelo que hoje não são usados. A introdução dos inibidores selectivos e reversíveis da MAO A, como por exemplo, a moclobemida, possibilitou o recurso a este grupo de fármacos.

A associação de antidepressores tricíclicos com inibidores da MAO não é recomendável, porque pode gerar efeitos graves que incluem a morte (<http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paiid=33>).

Os subtipos A e B da MAO, estão envolvidos no metabolismo de serotonina, noradrenalina e dopamina. A redução na atividade da MAO resulta do aumento da concentração desses neurotransmissores nos locais de armazenamento no sistema nervoso central e no sistema nervoso simpático. O incremento na disponibilidade de um, ou mais neurotransmissores tem sido relacionado à acção antidepressiva dos inibidores da MAO. A inibição não seletiva destes fármacos (*fenelzina*, *isocarboxazida* e *tranilcipromina*) resulta em hipossensibilização de receptores  $\alpha_2$ - ou  $\beta$ -adrenérgicos e da serotonina (Himmelhoch, 1995).

Mais recentemente foram desenvolvidos inibidores da MAO, seletivos para a MAO-A (*moclobemida*) e para a MAO-B (*selegilina*), além de compostos reversíveis, que contornam o problema das crises hipertensivas. A *moclobemida* é um antidepressivo inibidor seletivo da MAO A e reversível, que desamina a 5-hidroxitriptamina (receptor da serotonina) e noradrenalina, ao passo que inibidores seletivos da MAO B, como a *selegilina*, não possuem acção antidepressiva significativa (Himmelhoch, 1995; <http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paiid=33>).

#### Efeitos adversos:

Os mais frequentes são hipotensão ortostática grave (vertigens e tonturas, em particular, ao levantar). Sendo relatados como menos frequentes: diarreia, edema dos pés e tornozelos, que em caso de persistência, deve realizar-se a monitorização de eletrólitos de forma a verificar a existência de síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética; estimulação simpática (taquicardia e palpitações), nervosismo e excitação. São considerados efeitos adversos raros: hepatite, leucopenia, doença de Parkinson, síndrome serotoninérgico devido à combinação com medicamentos serotoninérgicos

(amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina; fluoxetina, sertralina, paroxetina, ou trazodona). Este síndrome pode manifestar-se como confusão mental, hipomania, inquietação, mioclonias, hiperreflexia, arrepios, calafrios, tremores, diarreia, descoordenação e febre, disfunção sexual, sonolência (mais frequente com fenelzina e isocarboxazida), cefaleia leve sem aumento da pressão arterial; aumento de apetite e peso; aumento da sudorese; hipotensão ortostática; vertigens, tontura, cansaço, ou fraqueza leve; abalos musculares, ou tremores e boca seca (Moreno *et al.*, 1999).

### **2.1.3. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)**

Os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) são hoje considerados, por muitos psiquiatras, como antidepressivos de primeira linha, pois são eficazes e muito melhor tolerados pelos doentes (<http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paaid=33>).

#### Mecanismo de acção:

Os ISRS inibem de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, resultando numa potenciação da neurotransmissão serotoninérgica. Embora compartilhem o principal mecanismo de ação, os ISRS são, estruturalmente, distintos com diferenças significativas no seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético. A potência da inibição de recaptação da serotonina é variada, assim como a seletividade para a noradrenalina e dopamina. A sertralina e paroxetina são os mais potentes inibidores de recaptação (Goodnick & Goldstein, 1998). A afinidade para os diferentes neuroreceptores também difere em muito. Por outro lado, a inibição da sintetase óxido-nítrica pela paroxetina e possivelmente por outros ISRSs, pode ter efeitos farmacodinâmicos significativos. Citalopram e fluoxetina são misturas racémicas de diferentes formas quirais, que possuem perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos variados. A fluoxetina possui um metabolito de ação prolongada farmacologicamente activo (Goodnick & Goldstein, 1998).

Efeitos adversos:

Devido à sua acção apresentar uma maior seletividade, os ISRS apresentam um perfil de maior tolerabilidade e logo menores efeitos adversos. De forma geral, os efeitos adversos mais frequentes são: gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia), psiquiátricos (agitação, ansiedade, insónia, nervosismo), alterações do sono, fadiga, tremores, efeitos extrapiramidais, perda ou aumento de peso, disfunções sexuais, reações dermatológicas (Goldstein & Goodnick, 1998).

A elevada seletividade de ação dos ISRS pode aumentar o risco de interação com outras substâncias que afetem a transmissão serotoninérgica, levando ao aparecimento de sintomas que são, frequentemente, descritos como o síndrome serotoninérgico. Os sintomas podem aparecer em casos de intoxicação por ISRS, ou mesmo com o emprego de doses terapêuticas de substâncias serotoninérgicas associadas, como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, inibidores da SRS e lítio. Este síndrome também pode ocorrer na substituição entre substâncias, quando não se observa o período de *wash-out* adequado, para a total eliminação da substância. Foram descritas alterações cognitivas e comportamentais (confusão, hipomania, agitação) do sistema nervoso autónomo (diarreia, febre, diaforese, efeitos na pressão arterial, náuseas e vômitos) e neuromusculares (mioclonias, hiperreflexia, descoordenação e tremores).

Síndrome da abstinência: os sintomas que aparecem na interrupção dos ISRS são clinicamente, benignos, podem aparecer dentro de 1 a 10 dias após a suspensão da medicação (embora no caso da fluoxetina possam aparecer várias semanas depois, em função de seu perfil farmacocinético), e persistir até 3 semanas. Os sintomas mais frequentes são tonturas, vertigens, ataxia, sintomas gastrointestinais (náuseas e vômitos), sintomas gripais, distúrbios sensoriais (parestesias), alterações de sono (insónias) e sintomas psíquicos (irritabilidade, agitação, ansiedade). O aparecimento destes sintomas correlaciona-se com a queda nos níveis plasmáticos dos ISRS, o que explica sua maior incidência na retirada de paroxetina e fluvoxamina do que durante a retirada de fluoxetina. Entretanto, a maior ocorrência desses sintomas com a paroxetina pode ser explicada não apenas pelo perfil farmacocinético, mas também pelos seus efeitos anticolinérgicos (Goldstein & Goodnick, 1998).

#### 2.1.4. Inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN)

A venlafaxina pertence à classe dos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina. Embora tenham uma acção semelhante aos tricíclicos têm, tal como a classe anterior, baixa afinidade para os receptores muscarínicos, histaminérgicos  $H_1$  e adrenérgicos  $\alpha$ -1, o que se traduz num melhor perfil, para os casos que não respondem, satisfatoriamente, aos derivados tricíclicos. A reboxetina por sua vez, é um inibidor selectivo da recaptção da noradrenalina. As suas reacções adversas relacionam-se com o aumento da concentração de noradrenalina na fenda sináptica (<http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?pauid=33>).

##### ✓ Venlafaxina

##### Mecanismo de acção:

A venlafaxina e seu metabolito ativo O-desmetilvenlafaxina (ODV) são inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), apresentando fraca atividade enquanto inibidores da recaptção de dopamina. A potência da inibição de recaptção de serotonina é superior à de recaptção de noradrenalina, ocorrendo em doses inferiores. A venlafaxina e o ODV não apresentam afinidade para os receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1, receptores muscarínicos, ou histamínicos e também não inibem a monoamino-oxidase. Alteram a sensibilidade de receptores  $\beta$ -adrenérgicos após dose única, diferente de outros antidepressivos que levam à hipo-sensibilização desses receptores após doses repetidas (Horst & Preskorn, 1998; Feighner, 1999).

##### Efeitos adversos:

Os efeitos adversos mais frequentes com o uso da venlafaxina são: náuseas, tonturas, sonolência; com doses elevadas (superiores a 225 mg/dia podem aparecer sintomas como hipertensão, sudorese abundante e tremores) (Horst & Preskorn, 1998).

### 2.1.5. Inibidores de recaptura de serotonina e antagonista $\alpha$ -2 (IRSA)

#### ✓ Nefazodona

##### Mecanismo de ação:

A nefazodona é uma fenilpiperazina estrutural e quimicamente relacionada com trazodona, mas difere desta farmacologicamente. O mecanismo de ação da nefazodona dá-se por meio da inibição da captação neuronal de serotonina e noradrenalina. É antagonista de receptores 5-HT<sub>2</sub> e de receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos (USP-DI, 1999). A administração crónica de nefazodona leva à hipo-sensibilização de receptores 5-HT<sub>2a</sub>, mas não de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, sendo sugerido que não inibe a captação de noradrenalina *in vivo* (Horst & Preskorn, 1998). Estudos *in vitro* não evidenciaram afinidade significativa para receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, 5-HT<sub>1a</sub>, colinérgicos, dopaminérgicos, histamínicos, benzodiazepínicos e GABAérgicos (Horst & Preskorn, 1998; USP-DI, 1999). A nefazodona remove a subsensibilização de receptores  $\beta$ -adrenérgicos (Bezchlibnyk-Butler & Jeffries, 1999).

##### Efeitos adversos:

Os efeitos adversos de relevância clínica mais frequentes são: cefaleia, boca seca, sonolência, náuseas, obstipação e ataxia, visão turva, dispepsia, fraqueza e "rash" cutâneo (USP-DI, 1999; Dewan & Anand, 1999; Kaplan & Sadock, 1998). Os efeitos cardiovasculares da nefazodona descritos em estudos realizados na fase anterior à comercialização incluem a queda nos níveis de pressão arterial (5,1% dos pacientes), hipotensão postural (2,8% dos pacientes) e bradicardia (1,5% dos pacientes) (Kaplan & Sadock, 1998).

#### ✓ Trazodona

##### Mecanismo de acção:

A trazodona inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina (Feighner, 1999). A longo prazo ocorre a hipo-sensibilização e diminuição no número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos e 5-HT<sub>2A</sub>. Apresenta actividade antagonista para receptores  $\alpha$ -1-adrenérgicos e anti-histamínicos (USP-DI, 1999; Kaplan & Sadock, 1998).

Efeitos adversos:

Os efeitos colaterais mais frequentes da trazodona são: sedação, hipotensão ortostática, tonturas, cefaleia, náuseas, boca seca, também podem ocorrer reações alérgicas e irritação gástrica. Alguns relatos sugerem o surgimento de arritmias em pacientes que já apresentavam contrações ventriculares prematuras, ou prolapso da válvula mitral. A trazodona está associada à ocorrência de priapismo (USP-DI,1999; Kaplan & Sadock,1998).

**2.1.6. Inibidor seletivo de recaptação de norepinefrina (ISRN)**

✓ **Reboxetina**

Mecanismo de acção:

A reboxetina é um inibidore da recaptação de noradrenalina (IRNA) (Healy & Healy, 1998). Apresenta atividade seletiva sobre a recaptação da noradrenalina, com actividade antagonista  $\alpha$ -2. Não possui efeitos significativos sobre receptores colinérgicos, histamínicos,  $\alpha$ -1-adrenérgicos, ou na inibição da monoamino-oxidase e seu efeito antidepressivo foi descrito inicialmente na década de 1980 (Montgomery , 1997;Healy & Healy, 1998).

Efeitos adversos:

Os efeitos adversos mais significativos da reboxetina são: taquicardia, impotência, hesitação, ou retenção urinária, insónia, sudorese excessiva, obstipação, boca seca. Em geral estes efeitos têm intensidade moderada, (Mucci, 1997).

**2.1.7. Inibidor seletivo de recaptura de dopamina (ISRD)**

### ✓ **Bupropiona**

#### Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação da bupropiona está associado à sua atividade noradrenérgica e dopaminérgica. A bupropiona aumenta a liberação de noradrenalina corpórea (Feighner, 1999) e é um fraco inibidor *in vitro* da captação neuronal de noradrenalina e dopamina (USP-DI, 1999). A hidroxibupropiona é o metabolito ativo da bupropiona (USP-DI, 1999). A bupropiona não inibe a monoamino-oxidase e tem pouca afinidade pelo sistema serotoninérgico (Horst & Preskorn, 1998; Feighner, 1999; USP-DI, 1999). Também não interage com receptores histamínicos e colinérgicos, levando a uma maior tolerabilidade (Horst & Preskorn, 1998; Feighner, 1999).

#### Efeitos adversos:

A bupropiona apresenta boa tolerabilidade. Entre os antidepressivos de nova geração, é o que apresenta o menor potencial de indução de efeitos colaterais e a menor incidência de descontinuação do tratamento por intolerância (Dewan & Anand, 1999). Os efeitos adversos mais frequentemente observados são: agitação, ansiedade, *rash* cutâneo, diminuição do apetite, boca seca e obstipação. Entretanto, o aumento do risco de indução de convulsões é maior que com outros antidepressivos, e mais frequente com doses elevadas.

### **2.1.8. Noradrenérgico e específico serotoninérgico (ANES)**



✓ **Mirtazapina**

Mecanismo de ação:

A mirtazapina actua através do aumento da atividade noradrenérgica e serotoninérgica central. A mirtazapina é um antagonista dos auto e hetero-receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos pré-sinápticos e antagonista dos receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> pós-sinápticos. Apresenta fraca afinidade para os receptores 5-HT<sub>1a</sub> e 5-HT<sub>1b</sub> pós-sinápticos. A sua afinidade para os receptores histamínicos H<sub>1</sub> explica o seu efeito sedativo. Apresenta fraca atividade para os receptores muscarínicos e dopaminérgicos (Feighner, 1999; Fawcett & Barkin, 1998).

Efeitos adversos:

A mirtazapina apresenta boa tolerabilidade. Os efeitos colaterais mais frequentes são: sedação excessiva, aumento de peso, boca seca, edema, obstipação e dispneia. Estudos clínicos revelaram a ocorrência de dois casos de agranulocitose reversível e de um caso de neutropenia grave também reversível (n= 2.796 pacientes) (Fawcett & Barkin RL, 1998). É sugerido que a mirtazapina seja suspensa em pacientes que apresentarem febre, ou outros sinais de infecção e que apresentem baixo número de leucócitos (USP-DI, 1999).

**2.1.9. Agonistas dos receptores da melatonina**

✓ **Agomelatina**

Mecanismo de acção:

A agomelatina é um agonista da melatonina com uma ligação de alta afinidade com os receptores humanos MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub> da melatonina. A agomelatina é também um antagonista da serotonina no autoreceptor 5-HT<sub>2C</sub> do ser humano, ainda que com baixa afinidade. É utilizada no tratamento de episódios de depressão major em adultos (EMEA, 2008).

Efeitos adversos:

Hipersensibilidade; disfunção hepática; inibidores potentes do CYP1A2 (por exemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina); deve-se monitorizar as transaminases séricas durante o tratamento (Prontuário Terapêutico, 2011).

#### ✓ **Oxitriptano**

##### Mecanismo de acção:

O Oxitriptano (L-5-hidroxitriptofano) é o precursor biológico da serotonina. Possui a propriedade de atravessar facilmente as membranas celulares e em especial, as das células cerebrais. A característica mais notável do Oxitriptano é a de provocar uma elevação rápida importante e constante da taxa de serotonina intracelular cerebral ([http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=1783&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1783&tipo_doc=rcm)).

##### Efeitos adversos:

Gastralgias, dores abdominais, xerostomia, anorexia, náuseas, vômitos, obstipação, flatulência, taquicardia, extrasístoles, vertigem, cefaleias, lipotímias, tremores, mialgia (Prontuário Terapêutico, 2011).

#### ✓ **Tianeptina**

##### Efeitos adversos:

Gastralgias, dores abdominais, xerostomia, anorexia, náuseas, vômitos, obstipação, flatulência; taquicardia, extrasístoles, vertigem, cefaleias, lipotímias, tremores, mialgias, lombalgias (Prontuário Terapêutico, 2011).

### **2.1.10. Lítio**

O carbonato de lítio começou por ser usado na psicose maníaco-depressiva, ou doença bipolar; mais tarde verificou-se a sua eficácia preventiva da depressão recorrente (<http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paiid=33>).

Mecanismo de acção:

Inibição da recaptação da serotonina levando ao aumento da sua concentração na fenda sináptica (Schou, 1999).

Efeitos adversos:

Alterações gastrintestinais, tremor fino, poliúria, polidipsia, aumento de peso e edema. Os sinais de intoxicação incluem visão turva, aumento das perturbações gastrintestinais, fraqueza muscular, agravamento das alterações do SNC (sonolência, disartria, ataxia), (Prontuário Terapêutico, 2011).

## **2. DESENVOLVIMENTO**

### **2.2. MANIFESTAÇÕES ORAIS EM DOENTES COM TERAPÊUTICA DE ANTIDEPRESSIVOS**

## 2.2.MANIFESTAÇÕES ORAIS EM DOENTES COM TERAPÊUTICA DE ANTIDEPRESSIVOS

Estudos revelam que a terapêutica com antidepressivos se encontra, intimamente, associada a desordens do foro oral (Friedlander & Mahler, 2001), onde se incluem a xerostomia, sialoadenite, gengivite, disgeusia, glossite, edema da língua e despigmentação, estomatite associada a disfunção das glândulas salivares, tendo sido ainda reportado a ulceração da mucosa oral (Friedlander & Norman, 2002; Bertini *et al.*, 2009). Além dos factores, anteriormente, apontados é ainda de referir que pacientes portadores de distúrbios neurológicos, ou psiquiátricos poderão estar mais expostos às doenças orais, devido a comportamentos inerentes ao seu estado psicológico como a perda de amor próprio e, como consequência directa, a falta de interesse pela higiene oral, hábitos alimentares associados ao consumo exagerado de hidratos de carbono, o que pode estar relacionado com a diminuição da concentração de serotonina na fenda sináptica, ou a preferência pelo consumo de alimentos doces devido à diminuição da sensibilidade do paladar (disgueusia), também a diminuição da secreção de saliva devido a disfunções das glândulas salivares levam à alteração da flora oral e permitem a colonização por bactérias patogénicas que poderão contribuir para patologias periodontais (Rundegren *et al.*, 1985; Christensen & Somers, 1996; Anttila *et al.*, 1999; Moss *et al.*, 1996; Elter *et al.*, 1999). Vários estudos revelam, que a xerostomia é, de entre outras anomalias da cavidade oral, a mais comum, relativamente, a pacientes tratados com antidepressivos (Smith & Burtner, 1994; Pajukoski *et al.*, 2001; Ciancio, 2004; Scully, 2003; Uher *et al.*, 2009), assim como a sintomatologia de diminuição da salivação e alteração da sua viscosidade, sendo a saliva considerada como um importante indicador de saúde (Greabu *et al.*, 2009; Astor *et al.*, 1999).

A saliva é um dos mais complexos, versáteis e importantes fluidos do corpo, que permite um largo espectro de actividades fisiológicas. Sendo as suas propriedades essenciais para a protecção da cavidade oral, do epitélio gastrointestinal e da orofaringe. A saliva comporta-se como um sistema tampão, que protege a cavidade oral de microrganismos potencialmente patogénicos, pois algumas destas bactérias necessitam de um pH óptimo para se desenvolverem e colonizarem o hospedeiro, por outro lado os microrganismos presentes na placa podem produzir ácidos a partir de açúcares, os quais,

não sendo, rapidamente, tamponados e limpos pela saliva, vão induzir à desmineralização do esmalte (Edgar, 1992).

A produção de saliva encontra-se, intimamente, relacionada com fármacos anti depressivos, na medida em que a sua produção e composição, depende da estimulação dos receptores neuronais onde actuam estes fármacos (Ameida *et al.*, 2012).

### **2.2.1. Xerostomia**

A xerostomia traduz-se por uma sensação de boca seca devido a uma diminuição quantitativa do fluxo salivar em repouso (FSR), considera-se estar perante xerostomia quando ocorre uma diminuição deste fluxo em cerca de 50%, ou se observa uma alteração da composição da saliva com perda de mucina e, consequentemente, diminuição da capacidade de lubrificação, mas sem diminuição do fluxo (Brennan *et al.*, 2002). Deve distinguir-se xerostomia de hipossalialia. A hipossalialia é um tipo de xerostomia onde se observa uma diminuição quantificável do fluxo salivar em repouso (FSR) e do fluxo salivar estimulado (FSE), com marcada lesão dos ácinos glandulares (Coimbra, 2009).

A xerostomia parece estar associada com o consumo de fármacos xerostomizantes onde se incluem psicotrópicos, anti-depressivos, anti-hipertensores, diuréticos, entre outros, ou doenças sistémicas como o síndrome de Sjögren, hábitos tabágicos, desidratação, respiração oral. Podemos concluir que a diminuição do fluxo salivar pode ser originada pelo consumo de certos medicamentos, ou incidência de doenças sistémicas pelo que deve avaliar-se a presença de diabetes, HIV, sarcoidose, doenças de Parkinson e Alzheimer e fibrose cística (Coimbra, 2009; Vicent *et al.*, 2008).

#### **2.2.1.1. Diagnóstico de xerostomia**

O diagnóstico qualitativo da xerostomia faz-se através da observação de sinais clínicos. Entre os mais importantes observa-se a não acumulação de saliva no pavimento da boca, lábios secos, textura alterada (saliva branca, espumosa, fibrosa, ou pegajosa) (Fig.

1, 2 e 3), recorrência de candidíase oral, glossite atrófica, persistência de cáries do colo dentário, erosões, ou abrasões dentárias, dor crônica ou ardência, mau sabor e dificuldade em falar e deglutir, ou sensação de areia nos dentes. São suficientes quatro destes sintomas para identificação presuntiva de xerostomia (Fox *et al.*, 1985). É recomendável examinar a resposta a questionários clínicos tal como a tabela de Fox (Vincent *et al.*, 2008). O diagnóstico quantitativo do grau de xerostomia é realizado através de exames sialométricos, com medições do fluxo salivar em repouso (FSR) e do fluxo salivar estimulado (FSE). Não existem casos em que a diminuição do fluxo salivar resulte da diminuição das proteínas salivares, pelo que não há razão prática para analisar a composição química da saliva.

Em virtude deste trabalho se debruçar sobre o efeito do consumo de antidepressivos na saúde oral será dado um ênfase especial a estes compostos.

Através da análise dos mecanismos de acção e reacções adversas dos medicamentos antidepressivos, já exposta no capítulo 2, verifica-se que na sua grande maioria o mecanismo de acção envolve neurotransmissores com actividade colinérgica levando à inibição dos sinais colinérgicos dos tecidos salivares, que por sua vez levam à diminuição da secreção da saliva pelas glândulas salivares, ainda a sua actividade nos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos pode levar também à alteração química da saliva (Atkinson & Baum, 2001). Verificou-se ainda, que a grande maioria dos antidepressivos apresentava como efeitos adversos uma sintomatologia de boca seca.



**Fig.1.** Apresentação clínica: paciente em estado de coma apresenta secura extrema da mucosa do lábio (figura retirada de Almeida *et al.* 2012).



**Fig. 2.** Apresentação clínica: paciente tratado com medicação apresenta mucosa oral seca (figura retirada de Almeida *et al.* 2012).



**Fig. 3.** Apresentação clínica: Um paciente tratado com medicação apresenta a língua com papilas atrofiadas e fissuras profundas (figura retirada de Almeida *et al.* 2012).



### **2.2.1.2 Outros factores que podem contribuir para o desenvolvimento da xerostomia**

Além de medicação com antidepressivos Ameida *et al.*, num estudo publicado em 2012, referem outros factores e doenças sistémicas, para além dos já anteriormente referidos por Coimbra (2009) e Vicent *et al.* (2008), que podem contribuir para o desenvolvimento de xerostomia:

- ✓ Aplasia salivar;
- ✓ Desidratação;
- ✓ Sarcoidose;
- ✓ Fibrose cística;
- ✓ Síndrome de Sjögren;
- ✓ Cirrose biliar primária;
- ✓ HIV;
- ✓ HTLV-1;
- ✓ Hepatite C;
- ✓ Terapia radioactiva;
- ✓ Hemodiálise;
- ✓ Vasculite;
- ✓ Transplantes;
- ✓ Ansiedade;
- ✓ Depressão;
- ✓ Diabetes;
- ✓ Hemorragias;
- ✓ Quinioterapia;
- ✓ Tabagismo;
- ✓ Respiração oral.

Os aurores referem ainda medicamentos, que não apenas antidepressivos e que podem contribuir para o desenvolvimento de xerostomia:

- ✓ Relaxantes musculares;
- ✓ Anti-Parkinsonianos;
- ✓ Anti-histamínicos;
- ✓ Antipsicóticos;
- ✓ Diuréticos;
- ✓ Anti-espasmódicos;
- ✓ Atropina;
- ✓ Antagonistas dos receptores muscarínicos para o tratamento de bexiga hiperactiva;
- ✓ Barbituratos;
- ✓ Clonidina;
- ✓ Carbonato de lítio;
- ✓ Fenilbutazona;
- ✓ Psicotrópicos;
- ✓ Tri-iodotironina;
- ✓ Anticonvulsivantes;
- ✓ Anti-arrítmicos;
- ✓ Anti-diuréticos;
- ✓ Formulações oftálmicas;
- ✓ Agentes de cessação tabágica;
- ✓ Inibidores do apetite;
- ✓ Alcalóides ergotamínicos;
- ✓ Antidepressivos;
- ✓ Descongestionantes;
- ✓ Broncodilatadores;
- ✓ Benzodiazepinas;
- ✓ Opióides;
- ✓ Retinóides;
- ✓ Hipnóticos;
- ✓ Antivíricos;

- ✓ Antagonistas H<sub>2</sub> e inibidores das bombas de prótons;
- ✓ Agentes citotóxicos;
- ✓ Ansiolíticos;
- ✓ Drogas de abuso.

Dentro dos agentes antidepressivos, os autores incluem todas as classes destes fármacos como directamente relacionadas com esta patologia:

- ✓ Agonistas da serotonina;
- ✓ Bloqueadores da recaptação da noradrenalina;
- ✓ Bloqueadores da recaptação da serotonina e noradrenalina;
- ✓ Inibidores da recaptação da Serotonina;
- ✓ Antidepressivos atípicos;
- ✓ Antidepressivos heterocíclicos (Tricíclicos e tetracíclicos);
- ✓ Inibidores da monoamino-oxidase;
- ✓ Venlafaxina;
- ✓ Bupropiona.

#### **2.2.1.3. Medidas primárias no tratamento da xerostomia (Coimbra, 2009)**

- ✓ Hidratação do doente;
- ✓ Abstenção de tabaco, álcool e condimentos alimentares fortes;
- ✓ Boa higiene oral (escovagem, cloroexidina e fluor);
- ✓ Uso de substitutos salivares duas vezes ao dia, estimulação do arco reflexo;
- ✓ Ingestão de leite, devido às suas propriedades físicas e químicas serem semelhantes às da saliva (além de lubrificar a mucosa tem capacidade de neutralizar os ácidos);
- ✓ Ingestão de cenouras cruas diariamente;
- ✓ Uso de salivas artificiais, sendo, no entanto, o seu aconselhamento controverso (Mayer *et al.*, 2012).

#### **2.2.1.4 Tratamento de doentes poli-medicados (Coimbra, 2009)**

No tratamento da xerostomia associada à polimedicação esta deve ser avaliada. O efeito xerostomizante é reversível pela suspensão total, ou temporária de fármacos que contribuem para o desenvolvimento de xerostomia, a redução do número de medicamentos, alterações na posologia e substituição de fármacos que tragam um menor risco e maior benefício para o doente (por exemplo, substituição de antidepressivos tricíclicos por inibidores da recaptação de serotonina) deve ser equacionada. Outra hipótese é a alteração da dosagem, através de fraccionamento da mesma, de forma a manter o mesmo efeito terapêutico/concentração plasmática.

#### **2.2.1.5. Tratamento de doentes sujeitos a radioterapia (Coimbra, 2009)**

A radiação local pode levar à destruição do parênquima glandular devido a hipovascularização, hipo-oxigenação e hipocelularidade. A destruição pode ser irreversível e total, dependendo da dose de radiação e da proporção da glândula que for atingida. Os efeitos na composição da saliva incluem aumento da viscosidade, aumento dos componentes orgânicos e diminuição da transparência (Shiboski *et al.*, 2007). As medidas preventivas a tomar envolvem a protecção das glândulas próximas da zona a irradiar (Atkinson & Wu, 2006) utilizando placas protectoras. Outra medida preventiva passa pela aplicação de radiação com intensidade modulada (Atkinson & Wu, 2006), que consiste em irradiar a lesão de forma selectiva com intensidade regulada, sem atingir as glândulas maior.

Podem ainda ser utilizados os fármacos amifostina durante a radiação e pilocarpina no período pós-radiação.

A amifostina é o único fármaco aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para proteger as glândulas salivares dos danos provocados pelos radicais livres durante a irradiação (Sciubba & Goldenberg, 2006). No caso de combinação de rádio e quimioterapia a dose de aminofostina deve ser aumentada. Os efeitos adversos da amifostina são a hipotensão e alterações gastrointestinais. Vários estudos sobre o tratamento da xerostomia em irradiados também demonstraram a eficácia da

pilocarpina, um alcalóide parassimpáticomimético aprovado pela FDA em 1992 (Amerongen & Veeman, 2003). Alguns autores sugerem que a pilocarpina administrada durante a irradiação ajuda a manter a função salivar. Outros sugerem que se administrada no período pós-irradiação aumenta a salivação (Rode *et al.*, 1999).

Os efeitos secundários da pilocarpina são suores, tremores e náuseas. A pilocarpina administrada tópicamente (em spray, ou em pastilhas) não é eficaz na prevenção da xerostomia (Cassolato & Turnbull, 2003).

#### **2.2.1.6. Tratamento de doentes com síndrome de Sjögren (Coimbra, 2009)**

A síndrome de Sjögren caracteriza-se por ser uma doença auto-imune. Trata-se de uma doença inflamatória crónica das glândulas exócrinas com preferência pelas salivares e lacrimais, apresentando como sintomatologia boca e olhos secos. O seu tratamento é preventivo e paliativo. A terapêutica preventiva assenta no tratamento das cáries dentárias, utilização diária de flúor, consultas regulares com espaçamento de quatro meses para supervisão e controlo da placa bacteriana e regras adequadas de escovagem (Fox, 2004). Devem ser evitados alimentos moles e líquidos, que promovam a formação de placa bacteriana, assim como o consumo de alimentos muito salgados, picantes e quentes (Sotto-Rojas & Kraus, 2002). Medidas adicionais consistem na modificação da flora oral, através da utilização de clorhexidina tópica.

Como medidas paliativas, após o aparecimento da xerostomia, é necessário, em primeiro lugar, identificar se o doente reage à estimulação salivar, ou não. No primeiro caso deve ser tratado com estímulos mecânicos e sialogogos, no segundo com um reforço das medidas gerais primárias descritas no ponto 3.1.3. (Medidas primárias no tratamento da xerostomia).

#### **2.2.2. Síndrome do ardor bucal**

O Síndrome de Ardor Bucal (S.A.B.) é uma patologia da mucosa oral com sintomatologia dolorosa crónica, cuja, etiologia e terapêutica são polémicas, devido à ausência de dados conclusivos (Almeida & Gago, 2004). Alguns autores defendem estar associada à xerostomia, assim como ao consumo de algum tipo de medicação, incluindo antidepressivos (Tourne & Friction, 1992; van der Waal, 1993; Nunes, 1998), no entanto a sua etiologia é multifactorial envolvendo factores locais, sistémicos e psicogénicos (Tabela 1), parecendo, no entanto, ser mais prevalente na mulher nomeadamente, no período peri e pós-menopausa (Rhodus *et al.*, 2003).

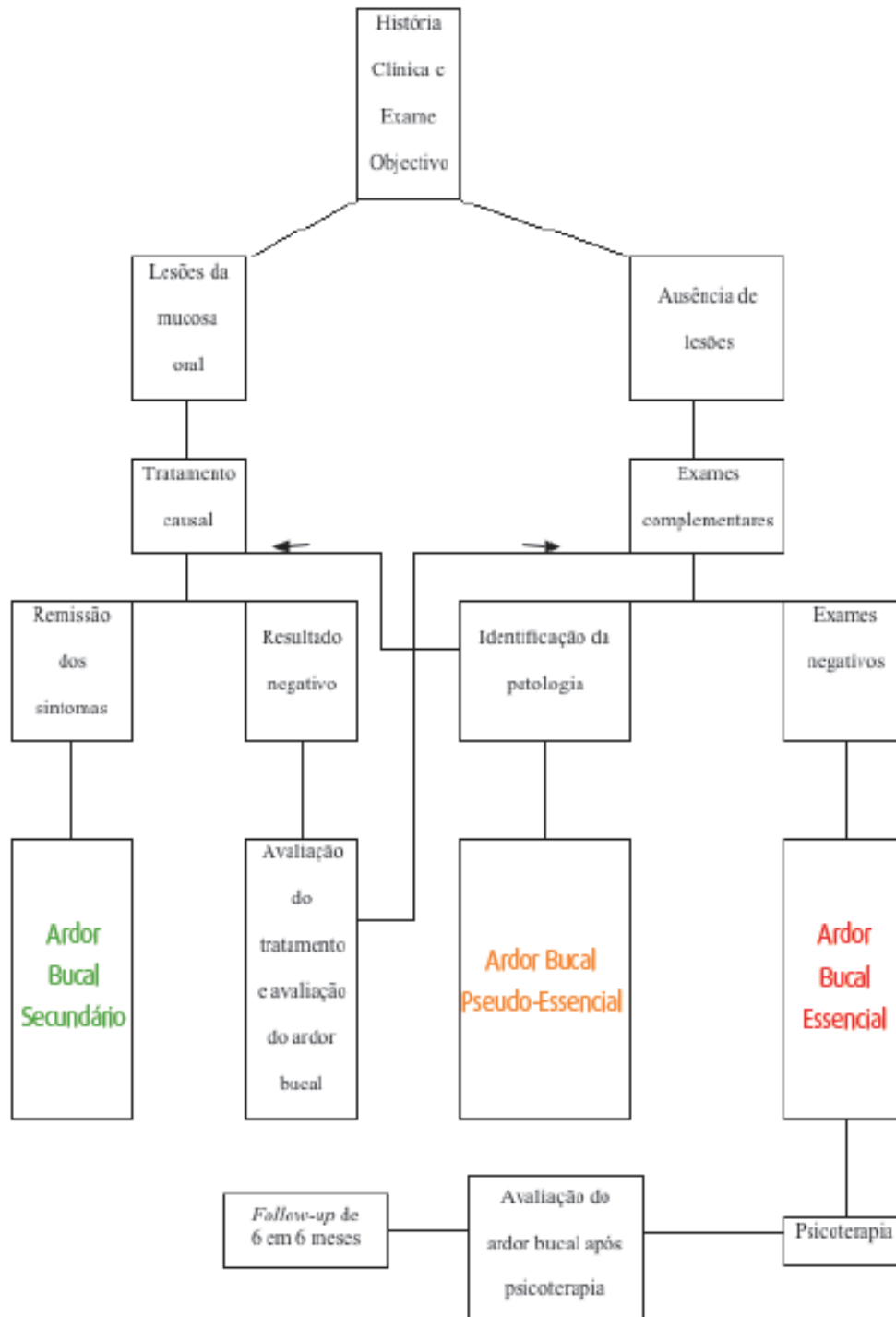
Dentro dos sintomas descritos encontram-se a manifestação de ardor que inclui a língua, gengiva, mucosas bucal e jugal, lábios e palato assim como sensação de boca seca, digueusia, hipogueusia e hipergueusia, sabor persistente, percepção gustativa alterada (Ship *et al.*, 1995; Grushka *et al.*, 1987; Bergdahl *et al.*, 1999).

Devido à dificuldade de diagnóstico Almeida & Gago, num trabalho de revisão publicado em 2004, sugerem um fluxograma de diagnóstico de forma a uniformizar os critérios de avaliação da doença, o qual passou a ser utilizado nas consultas de Medicina Oral Da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (Fig.4).

Este síndrome é referido neste trabalho em virtude de parecer existirem indícios de estar associado, entre outros factores, aos efeitos adversos da terapia com antidepressivos, no entanto as suas características multifactoriais não permitem concluir uma etiologia única, mas sim um conjunto das mesmas. Deste modo e devido aos estudos pouco conclusivos, não é possível estabelecer uma relação única entre o consumo de antidepressivos e o síndrome do Ardor Bucal.

**Tabela 1.** Etiologia do Síndrome do Ardor Bucal (figura retirada de Almeida & Gago, 2004).

<i>Síndrome de Ardor Bucal: Etiologia</i>	
<b>Factores Locais</b>	<b>Factores sistémicos</b>
<p>Alergia<sup>(4,5,6)</sup></p> <p>Alergia alimentar<sup>(8,11)</sup></p> <p>Ácido sórbico<sup>(19)</sup></p> <p>Ácido nicotínico<sup>(19)</sup></p> <p>Propileno glicol<sup>(19)</sup></p> <p>Alergia de contacto ao acrílico<sup>(8)</sup></p> <p>Alergia ao metal<sup>(8,11)</sup></p> <p>Irritação mecânica<sup>(6)</sup></p> <p>Má adaptação protética<sup>(19)</sup></p> <p>Desrespeito pelo espaço de Donders<sup>(19)</sup></p> <p>Oclusão desadequada<sup>(19)</sup></p> <p>Infecção<sup>(4,5,6,17)</sup></p> <p>Viral<sup>(8)</sup></p> <p>Fusospiroquetas<sup>(11)</sup></p> <p>Helicobacter pylori<sup>(21)</sup></p> <p>Hábitos parafuncionais<sup>(5,8,17)</sup></p> <p>Dor miofascial<sup>(6)</sup></p> <p>Glossite losângica mediana<sup>(11)</sup></p> <p>Língua geográfica<sup>(4,8,11,17)</sup></p> <p>Língua fissurada<sup>(11)</sup></p> <p>Língua pilosa<sup>(11)</sup></p> <p>Papilite foliácea<sup>(11)</sup></p> <p>Refluxo gastro-esofágico<sup>(4)</sup></p> <p>Mecanismos neuronais<sup>(5)</sup></p> <p>Neuroma do nervo auditivo<sup>(4)</sup></p> <p>Disfunção nervosa periférica<sup>(8)</sup></p> <p>Disfunção gustativa<sup>(8)</sup></p> <p>Disfunção das glândulas salivares<sup>(5,6,8,11,17)</sup></p> <p>Electrogalvanismo<sup>(11)</sup></p> <p>Candidíase<sup>(8,11)</sup></p> <p>Doença periodontal<sup>(8)</sup></p> <p>Doenças vesículo-bolhosas<sup>(8)</sup></p> <p>Epitelioma<sup>(11)</sup></p> <p>Eritroplasia<sup>(11)</sup></p> <p>Leucoplasia<sup>(11)</sup></p> <p>Líquen plano<sup>(11)</sup></p>	<p>Doenças hematológicas<sup>(8)</sup></p> <p>Anemia perniciosa<sup>(11)</sup></p> <p>Anemia ferropénica<sup>(4,6,11)</sup></p> <p>Doenças da nutrição<sup>(8)</sup></p> <p>Deficiências vitamínicas<sup>(4,5,6,11)</sup></p> <p>Complexo B(B1, B2, B6, B12)</p> <p>Ácido Fólico</p> <p>Deficiência de Lítio<sup>(22)</sup></p> <p>Hipocalcémia<sup>(11)</sup></p> <p>Xerostomia<sup>(4)</sup></p> <p>Menopausa<sup>(4,5,8,17)</sup></p> <p>Diabetes<sup>(4,8,11)</sup></p> <p>Medicação<sup>(4,11,17)</sup> (Antidepressivos tricíclicos, Sedativos, Hipnóticos, Anti-hipertensores)</p> <p>Inibidores da Enzima de conversão da Angiotensina,</p> <p>Anticolinérgicos, Antiespasmódicos,</p> <p>Antiparkinsonianos, Anti-histamínicos, Diuréticos)</p> <p>Alterações vasculares<sup>(11,17)</sup></p> <p>Alterações imunológicas<sup>(5,6,11,17)</sup></p> <p>Alterações do Sistema Nervoso Central<sup>(8)</sup></p> <p>Neuropatias<sup>(17)</sup></p> <p>Hipotireoidismo<sup>(11)</sup></p> <p>Hipocloridria ou Acloridria<sup>(11)</sup></p> <p>Velocidade de sedimentação<sup>(11)</sup></p> <p>Síndrome de Sjogren<sup>(8)</sup></p> <p><b>Factores Psicogénicos<sup>(4,5,6,8,17)</sup></b></p> <p>Depressão</p> <p>Ansiedade</p> <p>Stress pós-traumático</p>



**Fig. 4.** Fluxograma de diagnóstico para Síndrome de Ardor Bucal (figura retirada de Almeida & Gago, 2004).



### **3. CONCLUSÕES**

### 3. CONCLUSÕES

Entre outros fármacos, os antidepressivos parecem encontrar-se associados ao desenvolvimento da Xerostomia, contribuindo o facto de a terapêutica com estes fármacos ser realizada durante um período temporal amplo e a longo prazo. Sabe-se que entre os vários efeitos colaterais, ou reacções adversas se encontra a secura da mucosa bucal, podendo haver redução da secreção de saliva e alteração na sua composição e viscosidade. O facto de os mecanismos de acção dos antidepressivos das diferentes classes terem uma acção directa nos neurotransmissores com actividade colinérgica, que também são fundamentais para a funcionalidade das glândulas salivares, conduzem à inibição dos sinais colinérgicos dos tecidos salivares, que por sua vez levam à diminuição da secreção da saliva pelas glândulas salivares e adicionalmente ao exercerem actividade nos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos podem levar também à alteração química da saliva. A saliva desempenha um papel fundamental na homeostasia da cavidade oral sendo considerada um importante indicador de saúde oral, quando a sua secreção, ou composição sofrem alterações há comprometimento da saúde oral levando ao desenvolvimento de doenças graves e, ou deterioração da mucosa oral. Este fluído desempenha importantes funções na manutenção da homeostasia e imunidade da cavidade oral como o efeito tampão, digestão de alimentos, defesa contra microrganismos patogénicos, e mantém a integridade dos dentes. A partir do momento que sofre alterações, incluindo as devido a efeitos colaterais de fármacos como os antidepressivos, a integridade da cavidade oral fica, sériamente, comprometida.

Neste contexto torna-se uma prioridade, que o médico dentista tenha profundo conhecimento de toda a medicação tomada pelo doente, de forma a poder diagnosticar, correctamente, esta e outras patologias, pois só deste modo o diagnóstico será correcto. Por outro lado o médico dentista tem uma função privilegiada no contacto com o doente, sendo, provavelmente, o profissional de saúde de eleição para diagnosticar, prevenir e tratar o doente, assim como alertar para a necessidade de contactar o especialista de neurologia, ou psiquiatria para um reajustamento das dosagens e posologia.

Relativamente ao síndrome do ardor bucal serão necessários mais estudos de forma a clarificar a relação entre o ardor bucal e disfunções hormonais, sistema nervoso central,

ou efeitos adversos de medicamentos, pois esta patologia parece ter uma expressão multifactorial, não sendo possível atribuir ao seu desenvolvimento apenas uma causa, mas sim um amplo conjunto das mesmas.

O médico dentista poderá contribuir de forma significativa, na intervenção de diagnóstico de patologias orais provocadas por efeitos adversos do consumo de antidepressivos, contribuindo para a implementação de programas de diagnóstico e uma maior rapidez de tratamento da doença, através da multidisciplinaridade com outros médicos especialistas. Deste modo o médico dentista usufrui de uma posição privilegiada, capaz de detectar possíveis patologias associadas ao consumo destes fármacos, podendo contribuir para a prevenção, terapêutica e profilaxia destas doenças, assim como contribuir de forma indelével para a educação e bem estar da população em geral.

#### **4. BIBLIOGRAFIA**

#### 4. BIBLIOGRAFIA

Almeida C. M. 1997. As Doenças da Cavidade Oral nos Jovens Portugueses. Estudo Epidemiológico. *Tese para a obtenção do grau de Doutor, apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa*. Lisboa.

Almeida C. M., Petersen P. E., André S. J. & Toscano A. 2003. A changing oral health status of 6 and 12 year old schoolchildren in Portugal. *Community dental health*, 20, pp. 211-216.

Almeida A., Gago M.T. 2004. Síndrome de ardor bucal: Controvérsias e realidades. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*, 45, pp. 85-103.

Ameida, P. D. V., Johann, A. C. B. R., Alanis, L. R. A., Lima, A. A. S. & Grégio, A. M. T. 2012. Antidepressants: Side Effects in the Mouth. In Tech (Ed.). *Oral Health Care - Pediatric, Research, Epidemiology and Clinical Practices*, pp.113-128. ISBN 978-953-51-0133-8. Retrieved from <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/29338.pdf> [Consulta em 10/5/2014].

Amerongen A.V.N., Veeman E.C. 2003. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer*, 11, pp. 226-31.

Andreotti M., Rodrigues N.A., Cardoso L.M.N., Figueiredo R.A.O., Neto J.E. & Filho V.W. 2006. Ocupação e câncer da cavidade oral e orofaringe. *Cad Saúde Pública*, 22(3), pp. 543-52.

Anttila, S., Knuuttila, M. & Sakki, T. 1999. Depressive symptoms favor abundant growth of salivary lactobacilli. *Psychosomatic Medicine*, 61 (4), pp.508-512.

Atkinson J.L. & Wu A. J. 1994. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms and treatment. *J Am Dent Assoc*, 125, pp. 409-416.

Atkinson, J. & Baum, B. 2001. Salivary enhancement: current status and future therapies. *Journal of dental education*, 65 (10), pp.1096-1101.

Astor, F., Hanft, K. & Ciocon, J. 1999. Xerostomia: a prevalent condition in the elderly. *Ear, nose, & throat journal*, 78, (7), pp.476-479.

Bergdahl M. & Bergdahl J. 1999. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med*, 28, pp. 350-4.

Bertini, F., Costa, N., Brandão, A., Cavalcante, A. & Almeida, J. 2009. Ulceration of the oral mucosa induced by antidepressant medication: a case report. *Journal of medical case reports*, 3 (3), pp.98.

Bechlibnyk-Butler K.Z. & Jeffries J.J. 1999. Clinical handbook of psychotropic drugs. 9th ed. Seattle. Hogrefe & Huber;.

Brennan M.T., Shariff G., Lockhart P.B. & Fox P.C. 2002. Treatment of xerostomia: a systemic review of therapeutic trials. *The Dental Clinics of North America*, 46, pp. 847-856. PMID: 12436835 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Calado R. M. Almeida P.P.& Pires A. 1989. A cárie dentária no concelho do Cartaxo. Diagnóstico de situação e Programa Global de Intervenção. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, pp. 6-19.

Capelas A. M. G. 1994. Contribuição para o estudo da prevalência e da gravidade da cárie dentária nos dentes temporários das crianças portuguesas. *Dissertação. Faculdade de Medicina Dentária do Porto*. Porto.

Cassolato S.F., Turnbull R.S. 2003. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology*, 20 (2), pp. 64-77.

Ciancio, S. 2004. Medications impact on oral health. *Journal of the American Dental Association*, 135 (10), pp.1440-1448.

- Christensen, L. & Somers, S. 1996. Comparison of nutrient intake among depressed and nondepressed individuals. *The International journal of eating disorders*, 20 (1), pp.105-109.
- Coimbra F. 2009. Xerostomia. Etiologia e Tratamento. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*, 50, pp. 159-164.
- Dewan M.J. & Anand V.S. 1999. Evaluating the Tolerability of the Newer Antidepressants. *J Nerv Ment Dis*, 187, pp. 96-101.
- Diário da República, Despacho nº 153/2005 – 2ª Série , Diário da República nº3 de 5 de Janeiro de 2005.
- Direcção Geral de Saúde. 2006. Circular Normativa N.º9/DSE de 19/7/06. Lisboa.
- Direcção Geral de Saúde. 2008. Circular Normativo DGS n.º04/DSPPS/DCVAE de 27/02/08. Lisboa.
- Edgar, W. M. 1992. Saliva: its secretion, composition and functions. *British dental journal*, 172(8), pp. 305-312.
- Elter, J., Beck, J., Slade, G. & Offenbacher, S. 1999. Etiologic models for incident periodontal attachment loss in older adults. *Journal of clinical periodontology*, 26 (2), pp.113-123.
- EMA. European Medicines Agency. 2008. Chmp Assessment Report for Thymanax.London.Doc.Ref.EMA/97539/2009.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/000916/WC500038315.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000916/WC500038315.pdf) [Consultado em 12/5/2014].
- Fawcett J. & Barkin R.L. 1998. Review of the clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affective Disord*, 51, pp. 267-86.

Feighner, J. 1999. Mechanism of action of antidepressant medications. *The Journal of clinical psychiatry*, 60, Suppl.4, pp.4-11.

Friedlander, A. & Mahler, M. 2001. Major depressive disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *Journal of the American Dental Association*, 132(5), pp.629-638.

Friedlander, A. & Norman, D. 2002. Late-life depression: psychopathology, medical interventions and dental implications. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 94 (4), pp.404-412.

Fox P.C., van der Vem P.F., Sonies B.C., Eeiffenbach J.M. & Baum B.J. 1985. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc*, 110, pp. 519-525.

Garrafa V. Odontologia do Trabalho. 1986. *Rev Gaúcha Odontol*, 34(6), pp. 508-12.

Goldstein B.J. & Goodnick P.J. 1998. SSRIs in the treatment of affective disorders – III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J Clin Psychopharmacol*, 12 (3 suppl B), pp. S55-S88.

Goodnick P.J. & Goldstein B.J. 1998. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I: Basic pharmacology. *J Psychopharmacol*, 12 (3 suppl B), pp. S3-S20.

Greabu, M., Battino, M., Mohora, M., Totan, A., Didilescu, A., Spinu, T., Totan, C., Miricescu, D. & Radulescu R. 2009. Saliva - a diagnostic window to the body, both in health and in disease. *Journal of medicine and life*, 2 (2), pp.124-132.

Grupo parlamentar. 2005. Projecto de Lei N.86/x “A integração da Medicina Dentária no Serviço Nacional de Saúde e a Carreira dos Médicos Dentistas.

Grushka M. 1987. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 63, pp. 30-6.



Healy D. & Healy H. 1998. The clinical pharmacologic profile of reboxetine: does it involve the putative neurobiological substrates of weelbeing? *J Affective Disord*, 51, pp. 313-22.

Himmelhoch J.M. 1995. Monoamine oxidase inhibitors. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; pp. 2038-56.

Horst W.D. & Preskorn S.H. 1998. Mechanism of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affective Disord*, 51, pp. 237-54.

INFARMED.<http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paiid=33> [Consulta em 11/5/2014].

INFARMED.                      Resumo das características do oxitriptano.                      2007. ([http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=1783&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1783&tipo_doc=rcm) ). [Consulta em 11/5/2014].

Kaplan H.I. & Sadock BJ. 1998. *Synopsis of psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins.

Keene J., Galasko G. & Land M. 2003. Antidepressant use in psychiatry and medicine: importance for dental practice. *Journal of the American Dental Association*, 134 (1), pp.71-79.

Kessel J.B & Simpson G.M.1995. Tricyclic and Tetracyclic Drugs. In: Kaplan HI , Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams e Wilkins, pp. 2096-112.

Martins A. 2005 *A promoção da Saúde: Percursos e Paradigma*. Population Journal, pp. 42-46

Manual da MercK. 2010. <http://www.manualmerck.net> [Consulta em 11/5/2014].

Meyer L.H., Schulte M.J. & Kielbassa A.M. 2002. The effect of commercially available saliva substitutes on predemineralized bovine dentin in vitro. *Oral Diseases*, 8, pp. 192-198.

Montgomery S.A. 1997. Reboxetine: additional benefits to the depressed patient. *J Psychopharmacol*, 11 (4 suppl), pp. S9-S16.

Moreno R.A. 1992. A escolha do antidepressivo nos transtornos de humor: papel da nortriptilina. *J Bras Psiquiatria*, 41 (supl), pp. 33S-35S.

Moreno D.H. & Moreno R.A. 1993. Depressões resistentes a Tratamento: proposta de abordagem. *J Bras Psiquiatria*, 42 (Supl.1), pp. 415-55.

Moss M., Beck J., Kaplan B., Offenbacher S., Weintraub J., Koch G., Genco R., Machtei E. & Tedesco, L. 1996. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *Journal of periodontology*, 67 (10) Suppl, pp.1060-1069.

Mucci M. 1997. Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol*, 11(4 suppl), pp. S33-S38.

Nunes da Silva A. 1998. Burning mouth syndrome (BMS) – Revisão, críticas e sugestões. *Rev Port Estomatol Cir maxilo-fac*, 39, pp. 105-22.

Ordem dos Médicos Dentistas. 2007. Os numerosos da Ordem. Porto.

Ordem dos Médicos Dentistas. 2005. Levantamento informativo efectuado nos centros de saúde e hospitais do continente.

Pajukoski, H., Meurman, J., Halonen, P. & Sulkava, R. 2001. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic disease. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 92 (6), pp.641-649.

Paykel E. S. 1992. Handbook of Affective Disorders. 2nd ed. New York: The Guilford.

Peres S. H. C. S., Theodoro D. S, Ribeiro D. A, Ávila E.D., Greghi G.A. & Silva R.P.R. 2006. Odontologia do Trabalho: doenças e lesões na prática profissional. *Rev Odontol Araçatuba*, 27(1), pp. 54-8.

Philip Fox. 2004. Salivary Enhancement Therapies. *Caries Res*, 38, pp. 241-246.

Pizzatto E., Garbin C.A.S. 2006. Odontologia do Trabalho: Implantação da atenção em saúde bucal do Trabalhador. *Odontol Clín Cient*, 5(2), pp. 99-102.

Prontuário Terapêutico. 2011. NFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde.

Rhodus N.L., Carlson C.R. & Miller C.S. 2003. Burning mouth (syndrome) disorder. *Quintessence Int*, 34, pp. 587-93.

Rode M., Sunid I., Budihana M., Soba E. & Gaspusic D. 1999. The effect of pilocarpine and biperidine on salivary secretion during and after radiotherapy in head and neck cancer patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 45, pp. 337-378.

Rodrigues, M., Facchini, L. & Lima, M. 2006. Modifications in psychotropic drug use patterns in a Southern Brazilian city. *Revista de Saúde Pública*, 40(1), pp. 107-114.

Rosselot J., 1997. *Promoción de la salud y la carta de Ottawa*. *Pediatrics*, 13(1), pp. 51-3.

Rundegren, J., Van Dijken, J., Mörnstad, H. & Von Knorring, L. 1985. Oral conditions in patient receiving long-term treatment with cyclic antidepressant drugs. *Swedish dental journal*, 9 (2), pp.55-64.

Schou, M. 1999. Perspectives on lithium treatment of bipolar disorder: action, efficacy, effect on suicidal behavior. *Bipolar disorders*, 1(1), pp.5-10.

Scully, C. 2003. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral diseases*, 9, (4), pp.165-176.

Shiboski C.H., Hodgson T.A., Ship J.A. & Schiodt M. 2007. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod*, 103(suppl1).S66.e1-S66.e19.

Sciubba J.J. & Goldenberg D. 2006. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*, 7, pp.175-83.

Ship J.A., Grushka M., Lipton J.A., Mott A.E., Sessle B.J. & Dionne R.A. 1995. Syndrome : an update. *JADA*, 126, pp. 843-53.

Silva E. & Martins I. 2009. Odontologia do Trabalho. 1. ed. Rio de Janeiro.

Smith, R. & Burtner A. 1994. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Special care in dentistry*, 14 (3), pp.96-102.

Sotto-Rojas A. E. & Kraus A. 2002. The oral Side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Archives of Medical Research*, 33, pp. 95-106.

Stahl SM. 1997. Psychopharmacology of Antidepressants. London: Martin Dunitz.

78. Tourne L.P.M. & Friction J.R. 1992. Burning mouth syndrome - critical review and proposed clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 74, pp. 158-67.

Uher, R., Farmer, A., Henigsberg, N., Rietschel, M., Mors, O., Maier, W., Kozel, D., Hauser, J., Souery, D., Placentino, A., Strohmaier, J., Perroud, N., Zobel, A., Rajewska-Rager, A., Dernovsek, M., Larsen, E., Kalember, P., Giovannini, C., Barreto, M., McGuffin, P. & Aitchison, K. 2009. Adverse reactions to antidepressants. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 195 (3), pp.202-210.

USP-DI. United States Pharmacopeial. Dispensing Information. 1999. Drug Information for the Health Care Professional. Massachusetts: World Color Book Services.

Van der Waal I. 1993. Le syndrome des sensations de brûlure buccale. Paris: Masson.

Vicent O.P., Marqués N.A. & Escoda C.G. 2008. Minor salivary gland tumors: A clinicopathological study of 18 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13, pp. 582-8.

World Health Organization. 2007. *Oral health, fact sheet*, N.º 318, February 2007.